



**TEMSYROLIMUS W LECZENIU
ZAAWANSOWANEGO RAKA
NERKOWOKOMÓRKOWEGO
U CHORYCH NIELECZONYCH
Z NIEKORZYSTNYM ROKOWANIEM**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.2



Warszawa, 20 grudnia 2012

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	6
STRESZCZENIE	8
1. Cel analizy	11
2. Metodyka analizy.....	11
3. Problem zdrowotny.....	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja raka nerkowokomórkowego.....	12
3.3. Epidemiologia	15
3.4. Patomechanizm	18
3.5. Etiologia raka nerkowokomórkowego.....	18
3.6. Objawy	19
3.7. Rozpoznanie	20
3.8. Rokowanie	21
3.9. Leczenie raka nerkowokomórkowego	22
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych.....	24
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji rządowych	27
3.9.3. Zalecenia i rekomendacje polskie.....	28
3.9.3.1. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii	28
3.9.3.2. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	29
3.9.3.1. Rekomendacje AOTM.....	29

3.9.4. Aktualna praktyka w Polsce	30
3.9.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do <i>Programu lekowego leczenia raka nerki</i>	31
4. Interwencja	36
4.1.1. Działanie leku	37
4.1.2. Wskazanie zarejestrowane	37
4.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu	37
4.1.4. Działania niepożądane	38
5. Wybór potencjalnych komparatorów	40
5.1. Komparator	41
5.1.1. Działanie leku	42
5.1.2. Wskazanie preparatu	42
5.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	44
5.1.4. Działania niepożądane	44
6. Wstępny przegląd baz informacji medycznej	47
7. Status leku sierocego (<i>Orphan drug</i>)	48
8. Analiza otoczenia refundacyjnego	50
8.1. Sposób finansowania potencjalnych komparatorów	50
8.2. Sposób finansowania temsyrolimusu	52
9. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz	52
9.1. Analiza kliniczna	52

9.2. Analiza ekonomiczna	54
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	55
10. Załączniki	57
10.1. Strategia wyszukiwania wraz ze szczegółowymi wynikami wyszukiwania w głównych bazach informacji medycznej	57
10.2. Skale sprawności chorych	58
10.3. Spis tabel	60
10.4. Spis rysunków	61
11. Bibliografia	62

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> – amerykańska organizacja zajmująca się klasyfikacją nowotworów
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	ang. <i>anatomical therapeutic chemical classification system</i> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – korzyść kliniczna
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CKCF	ang. <i>Canadian Kidney Cancer Forum</i> – kanadyjska organizacja zajmująca się leczeniem raka nerki
CSF-1R	ang. <i>colony stimulating factor receptor</i> – receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologii
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EORTC– GU	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Genital Urinary</i> – Europejska Organizacja do Badania i Leczenia Nowotworów układu moczowo-płciowego
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HIF	ang. <i>hypoxia-inducible factors</i> – czynniki transkrypcyjne indukowane hipoksją
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
INF	interferon alfa
IL	interleukina
KT	komputerowa tomografia
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mRCC	ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i> – rozsiały rak nerkowokomórkowy
mRNA	matrycowy (informacyjny) kwas rybonukleinowy
MSKCC	ang. <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> – Centrum Onkologiczne im. Sloan-Kettering

Skrót	Rozwinięcie
mTOR	ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> – kinaza białkowa serynowo-treoninowa
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego – opadanie krwinek czerwonych
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PKB	produkt krajowy brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
QOL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCC	ang. <i>renalcell carcinoma</i> – rak nerkowokomórkowy
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane
RTG	badanie rentgenowskie
RTK	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	ang. <i>tumor-nodes-metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego
VEGF(R)	ang. <i>vascular endothelial growth factor (receptor)</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (receptor)
VHL	ang. <i>von Hippel-Lindau</i> – naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) było określenie zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych temsyrolimusu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem.

W ramach analizy problemu decyzyjnego został zdefiniowany i przedstawiony problem zdrowotny; określona praktyka kliniczna leczenia raka nerkowokomórkowego, na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i rekomendacji; wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel®.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: elektroniczne bazy informacji medycznej, zasoby Internetu, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne i zalecenia postępowania.

Ponadto w celu określenia dalszych kierunków analizy klinicznej przeprowadzono wstępny przegląd głównych baz informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz Agencję Oceny Technologii Medycznych oraz przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), którzy znajdują się w grupie o niekorzystnym rokowaniu (obecność co najmniej trzech z sześciu niekorzystnych czynników rokowniczych: upływanie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do rozpoczęcia leczenia, wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, poziom dehydrogenazy mleczanowej wyższy od 1,5-krotności górnej granicy normy, więcej niż jeden organ objęty przerzutami). Na podstawie badania rejestracyjnego temsyrolimusu, światowych wytycznych leczenia, rekomendacji i praktyki klinicznej w Polsce stwierdzono, że potencjalną interwencją odpowiednią do porównania z temsyrolimusem jest interferon alfa. Lek ten jest refundowany w leczeniu nowotworów złośliwych nerki.

Prawdopodobnie analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu z interferonem alfa. Będzie to zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, według którego należy wykonać porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w leczeniu danej choroby.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. W analizie tej wykonana zostanie ocena kosztów, wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem. Ocena oraz porównanie opłacalności stosowania temsyrolimusu i interferonu alfa zostanie przeprowadzona techniką analityczną kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności (obie techniki będą zastosowane w przypadku wykazania różnic w jakości życia i przeżyciu lub w przypadku braku różnic w przeżyciu jedynie technika kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku braku danych wskazujących na

różnice w jakości życia analiza zostanie przeprowadzona technika kosztów-efektywności dla różnicy w przeżyciu). Jeżeli w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykazany zostanie brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych technologii, w analizie zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii temsyrolimusem w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*. Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel[®] zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w niniejszym raporcie HTA (ang. *healthtechnology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych temsyrolimusu stosowanego w leczeniu I rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia raka nerkowokomórkowego na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel®.

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono wysokiej czułości wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*). Wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem, odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

W celu określenia dalszych kierunków analizy klinicznej przeprowadzono wstępny przegląd baz informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia, Agencję Oceny Technologii Medycznych oraz Narodowy Fundusz Zdrowia w celu przeanalizowania zasad refundacji leków stosowanych w terapii raka nerkowokomórkowego.

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla temsyrolimusu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Torisel®* [15], stanowią wcześniej nieleczeni chorzy, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy znajdują się w grupie o niekorzystnym rokowaniu (obecność co najmniej trzech z sześciu niekorzystnych czynników rokowniczych). Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą:

- upływanie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do rozpoczęcia leczenia;
- wynik sprawności wg skali Karnofsky'ego 60 lub 70;
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- poziom dehydrogenazy mleczanowej wyższy od 1,5-krotności górnej granicy normy;
- więcej niż jeden organ objęty przerzutami.

3.2. Definicja i klasyfikacja raka nerkowokomórkowego

Rak nerki definiowany jest jako złośliwy nowotwór nabłonkowy. Powstaje najczęściej z komórek macierzystych nabłonka proksymalnego odcinka kanalików nerkowych i otoczony jest torebką rzekomą, zbudowaną z tkanki łącznej. Nowotwór ten szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, w wyniku czego powoduje powstawanie przerzutów w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, mózgu i kościach [27].

W 1994 roku zaproponowano nową nazwę raka nerki – rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) [52].

Typ raka nerkowokomórkowego określa się na podstawie badania histologicznego usuniętej tkanki nowotworowej. Wyróżnić można kilka typów tego raka. Przykładowa klasyfikacja WHO opracowana w 2002 roku i przedstawiona przez prof. dr hab. n. med. Cezarego Szczylika znajduje się poniżej [53].

- Rak jasnokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma, clear cell type*) – jest zarówno najczęstszym jak i najgorzej rokującym typem raka nerkowokomórkowego. Występuje zwykle w postaci pojedynczego guza wyraźnie odgraniczzonego od otoczenia, o średnicy ok. 7,2 cm. Niekiedy może występować w postaci ognisk i obustronnie. Guz na przekroju jest różnobarwny, pstry, złocistożółty, z ogniskami zwapnienia, martwicy i wylewów krwi [53].
- Rak torbielowaty wielokomorowy (ang. *multilocular cystic renal cell carcinoma*) – występuje rzadko i nie daje przerzutów i wznów, trzykrotnie częściej występuje u mężczyzn w wieku 20-70 lat. W obrębie przegród cienkościennych torbieli, jak i w postaci wyściółki oraz w różnej wielkości obszarach pół litego wzrostu, obserwowane jest utkanie odpowiadające ccRCC o małym stopniu złośliwości cytologicznej [53].
- Rak brodawczakowaty (ang. *papillary renal cell carcinoma*) – występuje u około 10% chorych z rakiem nerki, występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn w wieku 52-66 lat. Częściej niż w przypadku innych typów raka nerkowokomórkowego jest wielogniskowy i obustronny, w szczególności podtyp 1 pRCC. W postaci wrodzonej liczba ognisk mikroskopowych pRCC może wynieść nawet 3400. Guz rak brodawczakowego jest zwykle odgraniczony od miąższu nerki z wylewami krwi, pseudotorbielami i martwicą [53].
- Rak chromofobowy (ang. *chromophoberenalcell carcinoma*) – stanowi około 5% wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego, w równym stopniu

występuje u kobiet jak i u mężczyzn w wieku 27-86 lat. Należy on do lepiej rokujących nowotworów nerki. Guz jest dobrze odgraniczony od otoczenia, powierzchnia przekroju jest jasnobrązowa z zaznaczoną strukturą zrazikową [53].

- Rak kanalika zbiorczego nerki (ang. *collectingducts of Bellinirenalcell carcinoma*) – stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego, jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów nerki, występujący o osób w wieku 27-86 lat. Guz zlokalizowany jest najczęściej w centralnych częściach nerki, jego przekrój jest lity, białoszary o średnicy 2,5-12 cm, z nieregularnym obrzeżem. Obserwowane są niekiedy ogniska martwicy [53].
- Rak niesklasyfikowany (ang. *unclassified renal cell carcinoma*) [53].

Klasyfikacja opisująca stopień zaawansowania raka nerkowokomórkowego oparta jest na klasyfikacji TNM (ang. *tumor-nodes-metastases* – klasyfikacja stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego) i obejmuje ocenę guza pierwotnego, znajdujących się wokół niego węzłów chłonnych, a także stwierdzenia obecności przerzutów do narządów odległych. W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę poszczególnych poziomów zaawansowania oraz określono stopnie tego zaawansowania.

Tabela 1.

Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku nerki

Cecha		Charakterystyka
T	TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
	T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
	T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
	T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
	T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
	T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
	T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki

Cecha		Charakterystyka
	T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
	T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
	T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
	T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
	T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
	T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
	N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
	N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
	N2	Przerzuty w > 1 węźle chłonnym
M	M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
	M1	Obecny przerzut odległy

Źródło: opracowanie na podstawie Krzakowski 2011 [26]

Tabela 2.
Stopnie zaawansowania nowotworu

Stopień	Charakterystyka		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV	T4	Każde N	M0
	Każde T	N2	M0
	Każde T	Każde N	M1

Źródło: opracowanie na podstawie Krzakowski 2011 [26]

3.3. Epidemiologia

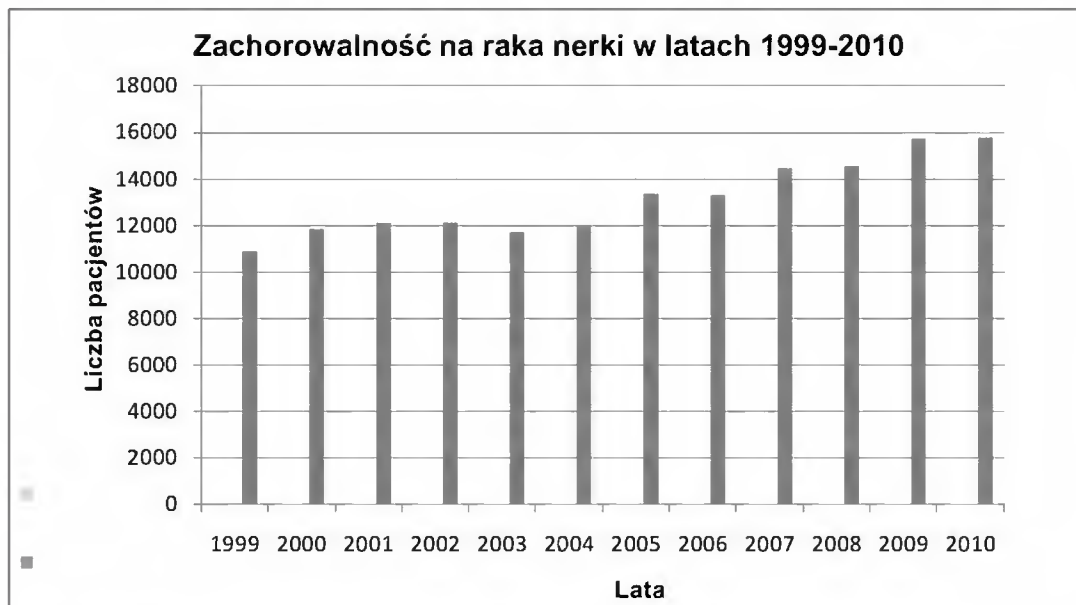
Zapadalność na raka nerkowokomórkowego zwiększyła się w ostatnich latach na całym świecie [32]. Najwięcej przypadków notuje się w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych (co jest związane z coraz powszechniejszym wykonywaniem badań

obrazowych i częstszym wykrywaniem guza). Dane szacunkowe dla Stanów Zjednoczonych wskazują na 58 tys. nowych zachorowań rocznie oraz 13 tys. zgonów [4]. Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych i około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Najczęściej jest on rozpoznawany w grupie mężczyzn w wieku między 60. a 70. rokiem życia [26]. U około 30% osób z nowozdiagnozowanym rakiem nerki wykrywa się zaawansowaną postać choroby [4].

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku raka nerki zdiagnozowano w Polsce u 4 644 pacjentów, co stanowiło około 3,3% wszystkich zachorowań na nowotwory. W 2010 roku z powodu RCC odnotowano w Polsce 2 528 zgonów (954 kobiet, 1 574 mężczyzn). Na raka nerki chorują głównie osoby w wieku od 50 do 80 lat, częściej mężczyźni. Jednakże duży skok liczby zachorowań obserwuje się już od 50 roku życia [24].

Na rysunku poniżej przedstawiono zachorowalność na nowotwór nerki z podziałem na płeć w latach 1999-2010.

Rysunek 1.
Zachorowalność na nowotwór nerki z podziałem na płeć w latach 1999-2010



Źródło: opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów [24].

W 2010 roku największą liczbę zachorowań na nowotwór nerki wśród mężczyzn odnotowano w województwie śląskim (328 mężczyzn). Niewiele mniejszą liczbę zachorowań zaobserwowano w województwie mazowieckim (319 mężczyzn). Wśród kobiet najczęściej zachorowań zanotowano również w województwie śląskim (234 kobiet), a w województwie mazowieckim (205 kobiet). Najwyższe współczynniki zachorowalności dla mężczyzn i kobiet odnotowano w województwie podkarpackim (kolejno: 20,7 na 100 tysięcy badanej populacji mężczyzn i 12,7 na 100 tysięcy badanej populacji kobiet). Najwięcej zgonów spowodowanych rakiem nerki wśród kobiet, jak i mężczyzn zarejestrowano w woj. śląskim (odpowiednio: 144 zgony wśród kobiet i 218 zgonów wśród mężczyzn) [24].

Dane dotyczące epidemiologii raka nerkowokomórkowego przedstawiają jedynie zachorowalność i umieralność, nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości.

W oparciu o publikacje *Krzakowski 2007, Szczylik 2010, Wysocki 2009* [24, 53, 54] oceniono, że zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest rozpoznawany u około 50% nowozdiagnozowanych chorych oraz chorych po pierwotnej nefrektomii.

Natomiast złe rokowanie stwierdza się u 20% chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym [26]. Oznacza to, że każdego roku do populacji docelowej kwalifikować się będzie około 460 chorych.

3.4. Patomechanizm

Powstawanie raka nerkowokomórkowego powiązane jest z inaktywacją supresorowego genu von Hippel-Lindau (VHL, naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa). Zahamowanie tego genu powoduje nadekspresję czynników indukowanych hipoksją typu 1α i 2α (HIF, ang. *hypoxia-induciblefactor*), płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derivedgrowthfactor*) oraz czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*). Powyższe czynniki znacznie wpływają na rozwój RCC oraz angiogenezę. Ponadto u chorych obserwuje się aktywację szlaku mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). Powoduje ona progresję oraz zwiększoną proliferację nowotworu [54].

Nowotwór nerki jest zaopatrzony w sieć patologicznych naczyń krwionośnych, które rozmieszczane są nierównomiernie tworząc liczne rozgałęzienia. Ich liczba zależy od zapotrzebowania na składniki odżywcze komórek nowotworowych a także innych, znajdujących się w obrębie guza. Sieci naczyń nie są utworzone hierarchicznie i charakteryzują się nieprawidłową strukturą – mają różny kształt i nieregularne ułożenie. Przepływ krwi przez te naczynia jest niesystematyczny i chaotyczny co wiąże się z niedotlenieniem licznych ognisk. Ściany naczyń krwionośnych pokrywa niedostateczna ilość mięśni gładkich, przez co opór krwi jest zwiększony, a objętość i kierunek krwi są niestałe [53].

3.5. Etiologia raka nerkowokomórkowego

Wskazanie czynników etiologicznych raka nerkowokomórkowego jest bardzo trudne. W chwili obecnej identyfikowane są substancje, które mogą mieć wpływ na zwiększenie ryzyka tworzenia się tego nowotworu. Do udowodnionych czynników powstawania nowotworu zalicza się przewlekłe dializy, palenie tytoniu, obciążenie

genetyczne, otyłość (zwłaszcza u kobiet), zespół von Hoppel-Lindau (VHL, naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa), zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe przyjmowanie leków, ekspozycję zawodową na garbniki, produkty ropy naftowej i jej pochodnych, metale ciężkie i trójchloroetylen [4].

Rak nerki w zespole chorobowym von Hoppel-Lindau, w zespole Bournville'a-Pringla oraz w zespole stwardnienia guzowatego jest uważany za nowotwór występujący dziedzicznie. Istnieją również doniesienia o związku występowania niektórych nowotworów złośliwych z przebytymi chorobami, takimi jak nabyta torbielowość nerek [4].

W poniższej tabeli zaprezentowano czynniki etiologiczne raka nerkowokomórkowego.

Tabela 3.
Czynniki etiologiczne raka nerkowokomórkowego

Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none">• zespół chorobowy von Hoppel – Lindau, zespół Bournville'a – Pringla oraz zespół stwardnienia guzowatego;• protoonkogen c-Met
Czynniki nabyte	<ul style="list-style-type: none">• palenie tytoniu;• otyłość;• przewlekłe dializy;• zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności;• nadciśnienie tętnicze;• przewlekłe przyjmowanie leków;• ekspozycja zawodowa na garbniki, produkty ropy naftowej i jej pochodnych, metale ciężkie i trójchloroetylen

Źródło: opracowanie własne na podstawie Borówka 2005 [4]

3.6. Objawy

Początkowo rak nerkowokomórkowy przebiega bezobjawowo i jego wczesne wykrycie zdarza się rzadko i ma ono charakter przypadkowy u chorych diagnozowanych z innych powodów. Najbardziej charakterystycznym objawem jest krwiomocz, ale objaw ten występuje w późnym okresie choroby podobnie jak

dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej czy badany guz. W przypadku izolowanych dolegliwości bólowych często są one interpretowane jako bóle kręgosłupa co jeszcze bardziej opóźnia właściwą diagnostykę[53].

Do rozpoznania nowotworu często dochodzi w trakcie szukania przyczyn ogólnego osłabienia, utraty masy ciała, stanów podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, częstych infekcji dróg moczowych, nawracających infekcji wirusowych, niedokrwistości czy hiperkalcemii. W wielu przypadkach nowotwór zostaje wykryty w momencie, kiedy obecne są już przerzuty w płucach, tkankach miękkich, kościach, wątrobie lub ośrodkowym układzie nerwowym. Objawy im towarzyszące zależą od miejsca ich występowania [53].

Do innych oznak zaawansowanego raka nerki zalicza się: dolegliwości ze strony układu pokarmowego i oddechowego, bóle kostne, a także podwyższone ciśnienie [27].

3.7. Rozpoznanie

Diagnostyka RCC obejmuje badania obrazowe (ultrasonografia jamy brzusznej, tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz miednicy, w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny), które pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie patologicznych mas w obrębie nerki oraz na ocenę miejscowego zaawansowania w tym stanu lokoregionalnych węzłów chłonnych. W przypadku braku miejscowych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego należy wykonać RTG klatki piersiowej w celu wykluczenia rozsiewu do płuc. W grupie chorych z dolegliwościami ze strony kośćca lub centralnego układu nerwowego należy odpowiednio wykonać scyntyografię kości oraz tomografię komputerową mózgu w celu wykluczenia przerzutów do tych narządów. Badanie fizykalne ma tylko znaczenie pomocnicze, gdyż w badaniu tym obecne są tylko późne objawy raka nerki. W celu całościowej oceny stanu chorego oraz określenia rokowania i ustalenia możliwości leczenia wykonuje się badania morfologii krwi oraz panel badań biochemicznych [53].

Ze względu na fakt, że rak nerki ma skryty przebieg kliniczny, jest on rozpoznawany późno, zwykle w stadium zaawansowanym bądź rozsiały. Często uniemożliwia to podjęcie skutecznego leczenia. W związku z tym śmiertelność z powodu tej choroby jest wciąż bardzo wysoka [54].

3.8. Rokowanie

Odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na raka nerkowokomórkowego rozpoznanego w Polsce w latach 1995-1999 w Polsce wyniósł 53,8%, natomiast w Europie wskaźnik ten wynosił 58%. U chorych we wczesnym stadium rozwoju nowotworu, tj. ograniczonym tylko do nerki (I stopień), wskaźnik 5-letniego przeżycia w Stanach Zjednoczonych w latach 2001-2002 wyniósł 80,9%. W stadium II natomiast wskaźnik ten wyniósł 73,7%, a w stadium III – 53,3%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych, u których zdiagnozowano raka nerkowokomórkowego w stadium uogólnienia wyniósł 8,2% [26].

Na podstawie retrospektywnej analizy dokonanej w ośrodku MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), wyznaczona została skala, zwana także skalą Motzera, określająca niekorzystne czynniki rokownicze dla chorych z zaawansowanym rakiem nerki. Uwzględniono w niej 5 czynników:

- stopień sprawności poniżej 80 wg Karnofsky'ego [skala przedstawiona w załączniku [10.2];
- poziom dehydrogenazy mleczajowej wyższy od 1,5-krotności górnej granicy normy;
- poziom hemoglobiny poniżej wartości prawidłowej;
- stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia poniżej 1 roku [26, 31].

Do innych, równie ważnych czynników prognostycznych należą: obecność przerzutów w węzłach chłonnych, bezpośrednie naciekanie nadnercza lub tkanki tłuszczowej okołonerkowej przez guz, makroskopowe wrastanie komórek nowotworowych do żyły głównej dolnej i przekraczanie powięzi Geroty przez guz,

martwica guza makro- i mikroskopowa [50] i obecność przerzutów na więcej niż jednym organie [15].

3.9. Leczenie raka nerkowokomórkowego

Chorzy ze zdiagnozowanym rakiem nerkowokomórkowym, z guzem o średnicy poniżej 10 cm, poddawani są nefrektomii. W pierwszej kolejności jest to nefrektomia radykalna, którą wykonuje się poprzez usunięcie nerki wraz z torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. W uzasadnionych przypadkach może być wykonywana nefrektomia oszczędzająca miąższ nerki. Wykonuje się ją w przypadku, gdy guz jest mniejszy niż 4 cm. Polega ona na usunięciu guza i pozostawieniu niezmięnionej części nerki. Operacja tego typu może zostać wykonana, gdy guz znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki, bądź w przypadku, gdy istnieją wskazania do zachowania nerki zajętej nowotworem (obecność tylko jednej nerki, upośledzenie drugiej nerki, bądź guz obustronny) [53].

Jako zabieg paliatywny, bądź przygotowujący do nefrektomii, wykonuje się embolizację tętnicy nerkowej, której celem jest ustąpienie krwimoczu, zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego. Zabieg ten powoduje jednak często przewlekły stan zapalny, a także inne działania niepożądane [53].

Leczenie farmakologiczne jest również stosowane jako opcja terapeutyczna w raku nerkowokomórkowym, szczególnie w przypadku zaawansowania choroby, kiedy nefrektomia i pozostałe zabiegi operacyjne są już niemożliwe lub wystąpił nawrót choroby po ich wykonaniu [53].

Poniżej zaprezentowano substancje stosowane w leczeniu raka nerkowokomórkowego oraz ich mechanizm działania.

Sunitynib jest inhibitorem licznych receptorów kinazy tyrozynowej (RTK), odpowiedzialnych za wzrost nowotworów, neoangiogenezę oraz rozsiew choroby nowotworowej z przerzutami. Mechanizm działania sunitynibu polega na inhibicji receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR- α i PDGFR- β), receptorów

czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT-3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET) [14].

Sorafenib, podobnie jak sunitynib, jest inhibitorem wielokinazowym, zmniejszającym proliferację komórek guza. Sorafenib oddziałuje na enzymy/czynniki zlokalizowane w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- β) [12].

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Hamowanie biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w nowotworze, co w konsekwencji hamuje jego wzrost [9].

Temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), a powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa wpływając na zdolność guza do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika VEGF odpowiedzialnego za angiogenezę. Obniżenie poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku hamuje rozwój jego naczyń krwionośnych [15].

Interferon blokuje syntezę białek, pobudza układ immunologiczny poprzez zwiększenie aktywności fagocytarnej makrofagów i wzmożenie swoistego cytostatycznego działania limfocytów na komórki docelowe, a także bezpośredniego zahamowania niektórych onkogenów. Hamuje również tworzenie się naczyń krwionośnych [10].

Interleukina 2 zaliczana jest do cytokin, czyli do hormonopodobnych, niskocząsteczkowych białek lub glikoprotein o działaniu miejscowym i ogólnoustrojowym, wpływających na funkcje komórek i warunkujących wzajemne

ich oddziaływanie. Interleukina 2 wraz ze swym receptorem IL 2R pobudza rozwój cykli komórkowych, a także replikację DNA. Stymuluje również proliferację i różnicowanie limfocytów typu T i indukuje cząsteczki na ich powierzchni, które powodują apoptozę uszkodzonej komórki [2].

Pazopanib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) -alfa i -beta oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM, które uczestniczą we wzroście i w rozprzestrzaniu się komórek nowotworowych. Pazopanib hamuje autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR-beta w komórkach, ogranicza angiogenezę, a także wzrost i rozprzestrzanie się licznych ksenoprzeszczepów nowotworów [16].

Ewerolimus, podobnie jak temsyrolimus, jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1) poprzez wiązanie się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12. Zahamowanie przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek wpływając na aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza także stężenie VEGF powodując spowolnienie procesów angiogenezy guza [7].

3.9.1. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opisujących wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych i standardy postępowania w terapii raka nerkowokomórkowego:

- Wytyczne wydane przez National Comprehensive Cancer Network (**NCCN 2012**) dotyczące leczenia raka nerki z 2012 r.[33];
- Wytyczne European Society for Medical Oncology (**ESMO 2012**) dotyczące diagnostyki i leczenia raka nerkowokomórkowego z 2012 r. [20];

- Wytyczne leczenia raka nerki opracowane przez Canadian KidneyCancer Forum w 2011 r. (**CKCF 2011**) [6];
- Wytyczne leczenia raka nerkowokomórkowego wydane przez European Association of Urology w 2010 r. (**EAU 2010**) [28];
- Rekomendacja Spanish Oncology Genitourinary Group (**SOGG 2010**) na temat leczenia rozsialego raka nerkowokomórkowego z 2010 r. [5];
- Opinia ekspercka wydana przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (**EORTC-GU 2009**) dotycząca leczenia rozsialego raka nerkowokomórkowego z 2009 r. [19].

W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych, dotyczące I rzutu leczenia raka nerkowokomórkowego z uwzględnieniem podziału na rokowanie.

Tabela 4.
Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych dotyczące I rzutu leczenia raka nerkowokomórkowego

Organizacja wydająca rekomendacje		I rzut	
		rokowanie dobre lub umiarkowane	rokowanie złe
NCCN (2012) [33]	jas.	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • bewacyzumab+INF, • pazopanib, • (cytokiny), • (sorafenib) 	<ul style="list-style-type: none"> • temsyrolimus
	nlejas.	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • sorafenib, • pazopanib, • erlotynib, • axitinib, • chemioterapia: gemcytabina+doksyrubicyna (tylko w raku mięsakowa tym) 	<ul style="list-style-type: none"> • temsyrolimus
ESMO (2012) [20]	jas.	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • bewacyzumab+INF, • pazopanib, • (cytokiny), 	<ul style="list-style-type: none"> • temsyrolimus, • (sunitynib), • (sorafenib)

Organizacja wydająca rekomendacje		I rzut	
		rokowanie dobre lub umiarkowane	rokowanie złe
		<ul style="list-style-type: none"> • (sorafenib) 	
	niejas.	<ul style="list-style-type: none"> • (temsirolimus); • (sorafenib); • (sunitynib) 	
CKCF (2011) [6]		<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • bevacizumab+IFN, • pazopanib, • (interleukina), • (sorafenib) 	<ul style="list-style-type: none"> • temsirolimus, • (sunitynib)
EAU (2010) [28]		<ul style="list-style-type: none"> • IFN (w wyjątkowych przypadkach), • Interleukina (w wyjątkowych przypadkach), • pazopanib, • bewacyzumab+INF, • sunitynib 	<ul style="list-style-type: none"> • temsirolimus
SOGG (2010) [4]		<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • bewacyzumab+INF, • pazopanib 	<ul style="list-style-type: none"> • temsirolimus
EORTC-GC (2009) [19]		<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib, • bewacyzumab+INF, • cytokiny, • (sorafenib) 	<ul style="list-style-type: none"> • temsirolimus, • (sunitynib)

Nazwa leku w nawiasie oznacza, iż lek ten stosowany jest tylko opcjonalnie, dowody naukowe dotyczące jego skuteczności są niskiej jakości oparte na wynikach dla pojedynczych chorych jas. – rak jasnokomórkowy; niejas. – rak niejasno komórkowy, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej
Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych światowych organizacji medycznych [2, 6, 19, 20,28, 33].

We wszystkich wytycznych światowych organizacji medycznych u chorych z niekorzystnym rokowaniem w I rzucie leczenia zaleca się podawanie temsirolimusu.

Dodatkowo, organizacje CKCF i EORTC-GC dopuszczają warunkowe zastosowanie sunitynibu, a ESMO – sunitynibu lub sorafenibu. Jednak wszystkie organizacje podkreślają, iż dowody naukowe potwierdzające skuteczność tych leków u chorych z niekorzystnym rokowaniem są niskiej jakości, oparte na wynikach dla pojedynczych chorych.

3.9.2. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji rządowych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez światowe organizacje rządowe, opisujące standardy postępowania w terapii raka nerkowokomórkowego:

- Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej leczenia raka nerkowokomórkowego opracowane przez Alberta Health Services w 2012 r. (**AHS 2012**) [2];
- Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (**NICE**) dotyczące stosowania sunitynibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego i/lub rozsialego raka nerkowokomórkowego [34], bewacyzumabu (w pierwszej linii), sorafenibu (w pierwszej i drugiej linii), sunitynibu (w drugiej linii) i temsyrolimusu (w pierwszej linii) w leczeniu zaawansowanego i/lub rozsialego raka nerkowokomórkowego [35] i pazopanibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [36];
- Rekomendacja CancerCare Ontario (**CCO 2009**) dotycząca użycia inhibitorów angiogenezy u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem nerkowokomórkowym z 2009 r. [22].

W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne i rekomendacje światowych organizacji rządowych dotyczące I rzutu leczenia raka nerkowokomórkowego z uwzględnieniem podziału na rokowanie.

Tabela 5.
Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji rządowych dotyczących I rzutu leczenia raka nerkowokomórkowego

Organizacja wydająca rekomendacje	I rzut	
	rokowanie dobre lub umiarkowane	rokowanie złe
AHS 2012 [2]	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib • pazopanib 	temsyrolimus
NICE 2009, 2011 (wytyczne opracowane również w oparciu o efektywność kosztową) [34, 35,36]	<ul style="list-style-type: none"> • sunitinib • pazopanib 	brak rekomendacji
CCO 2009 [22]	sunitynib	temsyrolimus

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych i rekomendacji światowych organizacji rządowych [2, 22, 34, 35].

Według światowych organizacji rządowych: CCO i AHS jedynym zalecanym lekiem stosowanym w I rzucie leczenia chorych z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu jest temsyrolimus. Natomiast według NICE żaden z leków nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w leczeniu tej grupy pacjentów.

3.9.3. Zalecenia i rekomendacje polskie

Odnaleziono dwa dokumenty wskazujące na możliwe kierunki postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w leczeniu raka nerkowokomórkowego w Polsce – Zalecenia Polskiej Unii Onkologii [26] i Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [54].

3.9.3.1. Zalecenia Polski Unii Onkologii

Według Polskiej Unii Onkologii [26] w leczeniu systemowym zaawansowanego raka nerkowokomórkowego zalecane są w I rzucie leczenia:

- interferon alfa – u chorych o korzystnym rokowaniu według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii z obecnymi przerzutami ograniczonymi do płuc;

- sunitynib lub ewentualnie pazopanib w leczeniu chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu według klasyfikacji MSKCC;
- temsyrolimus u chorych o niekorzystnym rokowaniu według klasyfikacji MSKCC[26].

3.9.3.2. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [54] w I linii leczenia zaawansowanego RCC, u chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem, można rozważyć podanie sunitynibu, pazopanibu lub bewacyzumabu skojarzonego z interferonem alfa. Podczas wyboru leczenia należy uwzględnić łączny wpływ kolejnych linii leczenia i ryzyko działań niepożądanych. Interferon alfa można rozważyć wyłącznie u chorych na jasnokomórkowy, zaawansowany RCC o korzystnym rokowaniu z przerzutami ograniczonymi do płuc. W przypadku niekorzystnego rokowania jedynym zalecanym lekiem jest temsyrolimus [54].

3.9.3.1. Rekomendacje AOTM

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania terapii raka nerkowokomórkowego sunitynibem [41], sorafenibem [42] oraz ewerolimusem [43]. Sunitynib zalecany jest u chorych wcześniej nieleczonych farmakologicznie z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC. Sorafenib uzyskał pozytywną rekomendację w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania. Natomiast ewerolimus rekomendowany jako terapia II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Leki: bewacyzumab [40] i temsyrolimus [39] uzyskały negatywną rekomendację odnośnie finansowania ich w leczeniu raka nerkowokomórkowego w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenie raka nerki*. Bewacyzumab został uznany za lek o niepotwierdzonej skuteczności [40]. Temsyrolimus uzyskał negatywną rekomendację m.in. ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na

poprawę jakość życia chorych stosujących oceniane leczenie. Uznano jednak za zasadne ponowne rozpatrzenie wniosku odnoszącego się do finansowania tego leku gdy zostaną opublikowane wyniki dla prowadzonych badań klinicznych [39].

W przypadku pazopanibu [44, 45, 46, 47] Prezes AOTM nie rekomendował objęcia go refundacją w ramach proponowanego nowego *Programu lekowego leczenia raka nerki pazopanibem*, lecz jednocześnie rekomendował finansowanie go w ramach obecnie istniejącego *Programu lekowego leczenia raka nerki*, w I i II linii (po nieskutecznym leczeniu cytokinami) leczenia. Stwierdzono bowiem, że pazopanib ma porównywalną skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa niż sunitynib w I linii leczenia i sorafenib w II linii leczenia [44, 45, 46, 47].

3.9.4. Aktualna praktyka w Polsce

Do refundowanych substancji czynnych mających zastosowanie w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego należą: sunitynib, sorafenib, interferon alfa-2a i ewerolimus.

Sunitynib, sorafenib i ewerolimus stosowane są w ramach *Programu lekowego leczenia raka nerki* [37].

Interferon alfa-2a jest refundowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* [37]. Przeznaczony jest dla chorych na raka nerkowokomórkowego, którzy nie zostali objęci *Programem lekowym*, gdyż jest jedynym lekiem finansowanym w ramach wyżej wspomnianego *Wykazu*.

Pozostałe leki (bewacyzumab, temsyrolimus) nie są obecnie finansowane ze środków publicznych, w związku z negatywną rekomendacją AOTM [39, 40]. Z kolei pazopanib pomimo, że uzyskał pozytywną rekomendację AOTM [44, 45, 46, 47] do tej pory (na dzień 14 grudnia 2012 roku) nie został objęty refundacją. Ponadto, ze względu na znaczący koszt terapii można przyjąć, że brak refundacji tych leków z

budżetu płatnika publicznego jest równoznaczny z brakiem ich stosowania (poza jednostkowymi przypadkami).

3.9.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do *Programu lekowego leczenia raka nerki*

W poniżej tabeli zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia chorych do *Programu lekowego leczenia raka nerki* w ramach, którego chorzy otrzymują sunitynib, sorafenib lub ewerolimus.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do Programu lekowego leczenia raka nerki

Substancja czynna	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Sunitynib	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym; • nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); • brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki; • uprzednie wykonanie nefrektomii; • udokumentowana obecność przerzutów narządowych; • zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MRI) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MRI; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów); • stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego; • korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); • wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; • nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> • wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), ○ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy, • wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, ○ bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, ○ poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; 	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; • wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; • utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; • wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; • istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku

Substancja czynna	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; • nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie	
Sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowo komórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym potwierdzone badaniem histopatologicznym z materiału operacyjnego, biopsji guza nerki lub ogniska przerzutowego; • nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); • udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa; • uprzednie wykonanie nefrektomii; • udokumentowana obecność przerzutów narządowych; • zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MRI; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów); • stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego; • korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memoriał Sloan-Kettering Cancer Center); • wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; • nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> • wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), ○ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy, • wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, 	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; • wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; • utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; • wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; • istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku

Substancja czynna	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³, o poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; • czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; • nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	
Ewerolimus	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym; • nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); • udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib albo sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii; • uprzednie wykonanie nefrektomii; • udokumentowana obecność przerzutów narządowych; • zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MRI z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MRI; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów); • stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego; • korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memoriał Sloan-Kettering Cancer Center); • wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; • nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; • wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych; • nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego; • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> o stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), o aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, 	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; • wystąpienie objawów nadwrażliwości na ewerolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; • utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; • wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; • istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku

Substancja czynna	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy, • wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, ○ bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, ○ poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; • prawidłowe stężenie glukozy we krwi; • niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (w szczególności ketokonazol, itraconazol, warikanazol, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, werapamil, flukonazol, diltiazem, cyklosporyna). Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Załącznika B.10. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.[37].

Na podstawie przedstawionych powyżej kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia raka nerki* stwierdzono, że w ramach tego programu leczeni są chorzy z zaawansowanym rakiem nerki z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC.

Chorzy, którzy nie są objęci programem lekowym mogą być leczeni **interferonem alfa** (w tym również jego podtypami interferonem alfa-2a i interferon alfa-2b), refundowanym w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [37]. Interferon alfa mogą otrzymywać wszyscy chorzy ze zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem nerki.

4. Interwencja

Torisel[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 listopada 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Ltd (przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego jest Pfizer Polska Sp. z o.o.). Lek dostępny jest w postaci koncentratu i rozcieńczalnika do sporządzenia roztworu do infuzji. Każda fiolka koncentratu zawiera: 30 mg temsyrolimusu rozpuszczonego w całkowitej objętości 1,2 ml (stężenie leku w koncentracie wynosi 25 mg/ml). Po rozcieńczeniu koncentratu w 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika, stężenie temsyrolimusu wynosi 10 mg/ml.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) temsyrolimus należy do grupy farmakoterapeutycznej: inhibitory kinaz białkowych, o kodzie ATC: L01XE09 [15].

Ze względu na fakt, że zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest traktowany jako choroba rzadka, preparat Torisel[®] w dniu 6 kwietnia 2006 roku uznano za „lek sierocy”, czyli taki, który stosowany jest u mniej niż 5 na 10 tysięcy osób [51].

4.1.1. Działanie leku

Opis działania temsyrolimusu został przedstawiony w rozdziale 3.9.

4.1.2. Wskazanie zarejestrowane

Torisel[®] wskazany jest w leczeniu I rzutu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej trzy z sześciu czynników ryzyka (upłynięcie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do rozpoczęcia leczenia, wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, hemoglobina poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl (2,5 mmol/l), dehydrogenaza mleczanowa wyższa od 1,5-krotności górnej granicy normy, więcej niż jeden organ objęty przerzutami).

Lek ten jest również zarejestrowany jako produkt stosowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka [15].

4.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Temsyrolimus, w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym, powinien być podawany dożylnie w dawce 25 mg we wlewie trwającym 30 do 60 minut raz w tygodniu. W przypadku zaobserwowania poważnych działań niepożądanych możliwe jest przerwanie terapii lub zmniejszenie dawki o 5 mg na tydzień [15].

Okolo 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsyrolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę w dawce 25 do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy).

Leczenie temsyrolimusem należy kontynuować dopóki pacjent nie przestanie odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub dopóki nie wystąpi groźna toksyczność. Nie ma konieczności modyfikowania dawki w żadnej z badanych grup (np. poszczególnych płci, osób w podeszłym wieku).

4.1.4. Działania niepożądane

Na podstawie badania klinicznego 3 fazy przeprowadzonego wśród 626 pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zaliczono: niedokrwistość, nudności, wysypkę, jadłowstręt, obrzęk oraz osłabienie; do najcięższych natomiast: nadwrażliwości w trakcie wlewu, hiperglikemia, zakażenia, śródmiąższowe zapalenie płuc, hiperlipidemia, krwawienie wewnątrzczaszkowe, niewydolność nerek, perforacja jelit i powikłania gojenia ran [15].

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych u chorych przyjmujących temsirolimus w dawce 25 mg raz w tygodniu. Kategorie częstości zostały zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych) [15].

Tabela 7.
Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku temsirolimus

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym infekcja, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka, zapalenie oskrzeli, ropnie), zakażenie dróg moczowych (w tym również dyzuria, krwiomocz, zapalenie pęcherza, zwiększona częstość oddawania moczu), zapalenie gardła, nieżyt nosa	Bardzo często
	Zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie mieszków włosowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, niedokrwistość	Bardzo często
	Neutropenia, leukopenia, limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia/reakcje nadwrażliwość	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia, anoreksja, hiperglikemia/cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia	Bardzo często
	Hipofosfatemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo często

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Niepokój, depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Senność, parestezja, zawroty głowy, brak smaku	Często
	Krwawienia wewnątrzczaszkowe	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (w tym zaburzenia łzawienia)	Często
Zaburzenia naczyniowe	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym zakrzepica żył głębokich, zator płucny [w tym ze skutkiem śmiertelnym], zakrzepica), nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył	Często
Zaburzenia serca	Wysiłek osierdziowy (w tym hemodynamicznie znaczący, wymagający interwencji)	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Bardzo często
	Zapalenie płuc [włączając zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym], wysięk opłucnowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności	Bardzo często
	Wzdęcia brzucha, ból w jamie ustnej, zapalenie dziąseł, aftowe zapalenie jamy ustnej	Często
	Perforacja jelit	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym również wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa), świąd, trądzik, zaburzenia paznokci, suchość skóry	Bardzo często
	Złuszczone zapalenie skóry	Często
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowy i tkanki łącznej	Ból pleców, ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśniowy (w tym również skurcze nóg)	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek [w tym ze skutkiem śmiertelnym]	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk (w tym również obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy), osłabienie, ból, gorączka, zapalenie śluzówki, ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze, zaburzenia gojenia się ran	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Bardzo często

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często

Źródło: opracowanie na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Torisel[®]* [15]

5. Wybór potencjalnych komparatorów

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [49] należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy wytycznych i rekomendacji światowych stwierdzono, iż lekiem zalecanym w I rzucie leczenia u chorych z niekorzystnym rokowaniem jest temsyrolimus. Dodatkowo organizacje CKCF i EORTC-GC dopuszczają warunkowe zastosowanie sunitynibu, a ESMO – sunitynibu lub sorafenibu. Jednak leki te w Polsce stosowane są w ramach *Programu lekowego leczenia raka nerki* u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem.

W leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego chorzy o niekorzystnym rokowaniu mogą otrzymać interferon alfa. Lek ten wskazany jest w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerki (w charakterystyce produktu leczniczego nie odniesiono się do czynników rokowniczych). Ponadto interferon alfa jest refundowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* (część C. *Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*), zatem może być podawany u każdego chorego z rakiem nerkowokomórkowym. Należy zauważyć, iż obecnie interferon alfa jest jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka

nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu (terapia temsyrolimusem nie jest refundowana).

Pazopanib otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM [44, 45, 46, 47] w I i II linii leczenia. Nie zawężono tej rekomendacji do żadnego z rokowań. Jednak na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, a także faktu, że we wspomnianej rekomendacji odwołano się do badań porównujących pazopanib z sunitynibem i sorafenibem, należy wnioskować, że rozpatrywano tę interwencję u chorych z rokowaniem korzystnym lub pośrednim.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla temsyrolimusu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem, wcześniej nie leczeni), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i refundowanym ze środków publicznych jest interferon alfa (w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b).

5.1. Komparator

Obecnie na rynku dostępne są 4 preparaty zawierające substancję czynną interferon alfa lub jego podtypy – interferon alfa-2a lub interferon alfa-2b:

Alfaferone[®] - substancją czynną jest interferon alfa. Wytwórcą preparatu i podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alfa Wassermann. Lek ten dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania lub infuzji w ampułkach 1 ml w dawkach 1 mln j.m., 3 mln j.m. i 6 mln j.m. [8].

Intron A[®] - substancją czynną jest interferon alfa-2b. Wytwórcą preparatu i podmiotem odpowiedzialnym jest firma SheringPlough Europe. Preparat ten dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania lub infuzji, w fiolkach 0,5 ml (3 mln j.m. i 5 mln j.m.), 1 ml (10 mln j.m.), 2,5 ml (25 mln j.m.) i 3 ml (18 mln j.m.), a także w postaci wstrzykiwacza w dawce 1,2 ml (18 mln j.m., 30 mln j.m. i 60 mln j.m.) [10].

Multiferon[®] - substancją czynną jest interferon alfa-2a. Wytwórcą preparatu i przedmiotem odpowiedzialnym jest firma Swedish Orphan International AB. Multiferon[®] dostępny jest w postaci roztworu w ampułkostrzykawce 0,5 ml w dawce 3 mln j.m. Dostępne opakowanie zawiera 6 ampułkostrzykawek [11].

Roferon A[®] - substancja czynna jest interferon alfa-2a. Wytwórcą preparatu i podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Pharmaceuticals. Lek ten dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania lub infuzji w fiolkach 0,5 ml (3 mln j.m., 6 mln j.m. i 9 mln j.m.) wraz ze strzykawkami i igłami [13].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) preparatów interferon alfa należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunostymulujące, cytokiny i immunomodulatory, interferony L03AB01 (interferon alfa), L03AB04 (interferon alfa-2a) lub L03AB05 (interferon alfa-2b) [8,10, 11, 13].

5.1.1. Działanie leku

Opis działania substancji interferon alfa został przedstawiony w rozdziale 3.9.

5.1.2. Wskazanie preparatu

Alfaferone[®] podawany jest w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego: białaczki włochatokomórkowej, przewlekłej białaczki szpikowej mielocytowej; guzów litych: raka nerki jasnokomórkowego (w okresie przerzutów); chorobach wirusowych: przewlekłym zapaleniu wątroby typu B i C, kłykcin kończystych opornych na leczenie [8].

Roferon A[®] wskazany jest w leczeniu: zaawansowanego raka nerki, a także białaczki włochatokomórkowej, chorych z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba CD4 wynosi >250 komórek/mm³, przewlekłej fazy białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia, chłoniaków skórnych z limfocytów T, dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie

wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciw HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby, chłoniaków nieziarnicznych typu grudkowego, czerniaka złośliwego w II stopniu zaawansowania wg AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*), u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby[13].

Intron A[®] stosowany jest we wskazaniach: białaczka włochatokomórkowa, czerniak złośliwy, chłoniak grudkowy, kłykciny kończyste, przewlekłe zapalenie wątroby typu C i B i postaci mięsaka Kaposiego związanego z AIDS[10].

Multiferon[®] podawany jest chorym na czerniaka złośliwego w pierwszym rzucie leczenia [11].

Pomimo, iż w *Charakterystyce produktu leczniczego Intron A[®]* nie podano jako wskazania leczenia raka nerkowokomórkowego, lek ten obecnie może być stosowany w tym wskazaniu, ponieważ znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* we wskazaniu leczenie złośliwego nowotworu nerki [37]. W związku z powyższym uwzględniono te substancje w poniższym opisie potencjalnego komparatora.

Natomiast produkt leczniczy **Multiferon[®]**, w którego *Charakterystyce produktu leczniczego* także nie podano jako wskazania leczenia raka nerkowokomórkowego, nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* [37] i nie jest obecnie finansowany ze środków płatnika publicznego. W związku z powyższym nie uwzględniono tego produktu w poniższym opisie potencjalnego komparatora.

5.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Dawkowanie leku **Alfaferone**[®] zależne jest od wskazań oraz indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Zalecana dawka leku wynosi przeciętnie: od 3 do 12 milionów j.m./dobę, podawana podskórnio lub domięśniowo, codziennie lub 3 razy w tygodniu. Większe dawki leku, z wymienionego zakresu, mogą być podawane w powolnym wlewie dożylnym. Schematy i czas trwania leczenia różnią się w zależności od leczonego schorzenia [8].

Interferon alfa-2a (**Roferon A**[®]) podawany jest pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych.

Preparat ten w leczeniu zaawansowanego raka nerki powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 3 mln j.m. trzy razy w tygodniu przez pierwszy tydzień, 9 mln j.m. trzy razy w tygodniu w drugim tygodniu i 18 mln j.m. trzy razy w tygodniu w kolejnych tygodniach. Zalecane jest jednoczesne dożylnie podawanie winblastyny w dawce 0,1 mg/kg masy ciała raz na trzy tygodnie. W przypadku nie tolerowania dawki 18 mln j.m. trzy razy w tygodniu należy ją zmniejszyć do 9 mln j.m. 3 razy w tygodniu [13].

Leczenie powinno trwać co najmniej trzy miesiące, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy lub do momentu progresji choroby. U chorych, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, leczenie można zakończyć w 3 miesiące po uzyskaniu trwałej odpowiedzi[13].

Biorąc pod uwagę fakt, że w *Charakterystyce produktu leczniczego Intron A*[®] nie podano, iż lek ten jest wskazany w leczeniu raka nerkowokomórkowego, nie zostało również przedstawione dla niego dawkowanie w tym wskazaniu.

5.1.4. Działania niepożądane

W związku z tym, że w *Charakterystyce produktu leczniczego Intron A*[®] brak jest informacji dotyczącej leczenia raka nerkowokomórkowego, nie przedstawiono występujących działań niepożądanych dla tego leku.

Pomimo, iż w *Charakterystyce produktu leczniczego preparatu Alfaferone®* jest informacja na temat leczenia raka nerkowokomórkowego, nie przedstawiono w niej danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych w tym wskazaniu. Nie zostały więc one zestawione w poniższej tabeli.

Opis działań niepożądanych przedstawiono na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego preparatu Roferon A®*.

Do najczęściej obserwowanych ogólnych działań niepożądanych należą: zmęczenie, gorączka, dreszcze, utrata apetytu, bóle mięśniowe, bóle głowy, bóle stawów oraz obfite poty [13].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku interferon alfa-2a. Podane poniżej dane o działaniach niepożądanych oparte są na informacjach uzyskanych z leczenia chorych na różne typy nowotworów, u których w wielu przypadkach występowała oporność na zastosowane uprzednio leczenie i będących w zaawansowanym stadium choroby, pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz C [13].

Tabela 8.
Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem domięśniowym i podskórnym interferonu alfa-2a

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki (<i>Herpes simplex</i>)	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Bardzo często
	Trombocytopenia, niedokrwistość	Często
	Agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna	Rzadko
	Idiopatyczna plamica małopłytkowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Zaburzenia autoimmunologiczne, ostre reakcje nadwrażliwości	Rzadko
	Sarkoidoza	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu	Jadłowstręt, nudności, nieznaczna hipokalcemia	Bardzo często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
i odżywiania	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie	Niezbyt często
	Hiperglikemia, cukrzyca,	Rzadko
	Hipertriglicerydemia, hiperlipidemia	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja, lęk, zmiany sprawności umysłowej, stan splątania, zaburzenia zachowania, nerwowość, zaburzenia pamięci, zaburzenie snu	Niezbyt często
	Samobójstwo, próba samobójcza, myśli samobójcze	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Często
	Neuropatia, zawroty głowy, senność, parestezje, niedoczulica, drżenia	Niezbyt często
	Śpiączka, incydenty naczyniowo-mózgowe, drgawki, przemijające zaburzenia wzroku	Rzadko
	Encefalopatia	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia	Niezbyt często
	Niedokrwienna retinopatia	Rzadko
	Neuropatia nerwu wzrokowego, zakrzepica tętnicy siatkówki, zakrzepica żył siatkówki, retinopatia, krwotok do siatkówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wysięk do siatkówki	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca, z blokiem przedsionkowo-komorowym włącznie, uczucie kołatania serca, sinica	Często
	Zatrzymanie krążenia i oddychania, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń	Rzadko
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności, wymioty, suchość w ustach, ból brzucha	Często
	Wzmoczona perystaltyka jelit, zaparcie, niestrawność, wzdęcia, zapalenie trzustki	Rzadko
	Nawrót choroby wrzodowej, niezagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego (niezagrażające życiu)	Bardzo rzadko

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, wzmożona potliwość	Bardzo często
	Łuszczyca, świąd	Niezbyt często
	Wysypka, suchość skóry, krwawienie z nosa, suchość błon śluzowych, wysięk wodnisty z nosa	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Bóle mięśni, bóle stawów	Bardzo często
	Toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie stawów	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz i zwiększona liczba komórek w moczu	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne, zmęczenie, gorączka, dreszcze, zmniejszenie apetytu	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej, obrzęk	Często
	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność dehydrogenazy młeczanowej we krwi, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost stężenia mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Roferon A[®]* [13]

6. Wstępny przegląd baz informacji medycznej

W celu określenia dalszych kierunków analizy klinicznej przeprowadzono wstępny przegląd głównych baz informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library. W strategii uwzględniono jedynie terminy związane z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz interwencją. Ze względu, iż celem wstępnego przeglądu było odnalezienie badań bezpośrednich, w strategii nie zastosowano zapytań związanych z komparatorem. W załączniku 10.1 zaprezentowano strategię wyszukiwania wraz z liczbą odnalezionych publikacji w każdej z powyższych baz medycznych.

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Badania zostały włączone do wstępnego przeglądu na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS:

- populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem, wcześniej nieleczeni;
- interwencja: temsyrolimus (dawkowanie zgodne z *Charakterystyką produktu leczniczego Torisel[®]*);
- komparator: interferon alfa w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b (dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych zawierających interferon alfa);
- punkty końcowe: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*);
- metodyka: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy, badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z komparatorem.

Na podstawie przeprowadzonego wstępnego przeglądu baz informacji medycznej stwierdzono, iż dostępne jest badanie RCT bezpośrednio porównujące temsyrolimus z interferonem alfa-2a w zdefiniowanej populacji docelowej.

7. Status leku sierocego (*Orphan drug*)

Finansowanie leczenia chorób rzadkich nieodzownie wiąże się z wyższymi kosztami terapii. Spowodowane jest to tym, że koszt powstania nowej technologii przeznaczonej do leczenia chorób rzadkich jest porównywalny z kosztem tworzenia każdej innej innowacyjnej technologii medycznej, jednak populacja docelowa jest

znacznie mniejsza. Jednocześnie, firma farmaceutyczna rozpoczynająca prace badawcze, a następnie produkcję leku, chce mieć pewność uzyskania z tego tytułu określonych korzyści, a przynajmniej zwrotu nakładów poniesionych na badania. Te z kolei, przy ograniczonej populacji, można osiągnąć jedynie ustalając odpowiednio wysokie ceny preparatów [29]. Zwrot poniesionych na badania nakładów jest o tyle istotny, że bez jego gwarancji firmy nie będą prowadziły badań dla leków, które mogłyby mieć zastosowanie w leczeniu chorób rzadkich.

Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób [29]. Na podstawie tego kryterium zaawansowany rak nerkowokomórkowy uznany został za chorobę rzadką.

W związku z tym, że temsyrolimus przeznaczony jest do stosowania u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w dniu 6 kwietnia 2006 roku został on przez EMA uznany za lek sierocy [51].

Uzyskanie statusu *orphan drug* może wiązać się z pewnymi udogodnieniami, o których warto pamiętać tworząc strategię refundacyjną i cenową.

Decyzje refundacyjne dotyczące nowo wprowadzanych technologii medycznych, które posiadają status *orphan drug*, powinny być podejmowane z uwzględnieniem efektywności kosztowej terapii, wyznaczonej za pomocą oceny technologii medycznych. Nie jest jednak wymagane w tym przypadku przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie uzasadnienie ceny leku. Przeprowadzając pełną analizę ekonomiczną, należy się spodziewać wyższych wartości współczynników efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów niż w przypadku technologii powszechnie stosowanych. Jest to oczywiście związane z relatywnie wyższą ceną leku, a tym samym z wyższymi kosztami całej terapii. Dlatego nie należy w takim wypadku oczekiwać progu opłacalności, rekomendowanego przez Światową Organizację Zdrowia jak również określonego w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, definiowanego na poziomie trzykrotnej wartości PKB per

capita za QALY (ang. *quality adjusted life year*, lata życia skorygowane o jakość) [29].

Analiza ekonomiczna bywa często jednak niezbędna z punktu widzenia producenta leku, stanowiąc ważne narzędzie przy ustalaniu ostatecznej ceny leku, oraz w prowadzeniu negocjacji cenowych z Decydentem w obszarze refundacji świadczeń zdrowotnych. Ponadto należy podkreślić, że *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* nie odnosi się do leków sierocych i nie tworzy dla nich odrębnych przepisów. Zatem zgodnie z niniejszą *Ustawą refundacyjną* (art. 25 pkt 14 lit. c) ubiegając się o objęcie refundacją nowej technologii medycznej, która nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, należy wykonać pełny raport HTA składający się między innymi z analizy ekonomicznej.

8. Analiza otoczenia refundacyjnego

8.1. Sposób finansowania potencjalnych komparatorów

Obecnie w Polsce jedynym potencjalnym komparatorem dla temsyrolimusu jest interferon alfa (w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b). Substancja ta znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* [37] i w ramach tego *Wykazu* jest finansowana, między innymi w leczeniu nowotworów złośliwych nerki.

Na podstawie wskazanego powyżej aktu prawnego określono ceny produktów zawierających interferon alfa oraz interferon alfa-2a i interferon alfa-2b. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Ceny refundowanych produktów leczniczych zawierających interferon alfa

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25	Bezpłatne
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	211,68	226,5	226,5	Bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	53,85	53,85	Bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	100,67	107,72	107,72	Bezpłatne
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	150,99	161,56	161,56	Bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawką + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	448,95	448,95	Bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	323,25	323,25	Bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	538,73	538,73	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* [37]

8.2. Sposób finansowania temsyrolimusu

Temsyrolimus otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu tej substancji w ramach programu lekowego jako świadczenia gwarantowanego [39]. W związku z tą decyzją nie jest on finansowany obecnie w ramach żadnego programu lekowego, w tym również w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Temsyrolimus nie figuruje także w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* regulowanym prawnie przez *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* [37].

Zalecanym sposobem finansowania temsyrolimusu jest zakwalifikowanie go do *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu* i wpisanie tego leku do katalogu substancji czynnych stosowanych w tym programie. Temsyrolimus może być stosowany jedynie u wąskiej grupy chorych, w związku z czym do leczenia tym lekiem powinni być zakwalifikowani chorzy spełniający ściśle określone warunki. Utworzenie programu lekowego umożliwi dokładne zdefiniowanie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia. Ponadto, zauważyć należy, że obecnie istnieje *Program lekowy leczenia raka nerki*, w którym stosowany jest sunitynib, sorafenib i ewerolimus u chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu.

9. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

9.1. Analiza kliniczna

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej będą wyniki przeglądu systematycznego, który zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny

Technologii Medycznej (AOTM) opublikowanymi Zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 roku [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [49] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [18]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka):

- populacja: chorzy z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu, wcześniej nieleczeni;
- interwencja: temsyrolimus (dawkowanie zgodne z *Charakterystyką produktu leczniczego Torisel[®]*);
- komparator: interferon alfa w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b (dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych zawierających interferon alfa);
- punkty końcowe: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. przeżycie całkowite (OS), jakość życia chorych (QoL), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR);
- metodyka: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i ocena bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy, badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z komparatorem.

Prawdopodobnie analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu z interferonem alfa-2a. Ponieważ na podstawie wstępnego przeglądu baz medycznych stwierdzono, iż dostępne są badania RCT bezpośrednio porównujące badaną interwencję z komparatorem, zgodnie z wytycznymi AOTM, w przeglądzie systematycznym nie będą wyszukiwane badania pośrednio porównujące obie technologie.

9.2. Analiza ekonomiczna

W przypadku technologii *orphan drugs* (do których należy również temsyrolimus), adresowanych do niewielkich populacji chorych przygotowywanie analiz ekonomicznych ma wątpliwe uzasadnienie, głównie ze względu na wysokie koszty tych technologii. Należy się liczyć z sytuacją, że uzyskane w wyniku takiej analizy współczynniki kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności będą stosunkowo wysokie. Trudno oczekiwać, że wartości tych współczynników będą kształtować się poniżej granicy opłacalności, powszechnie przyjmowanej dla leków bez statusu *orphan drug*, tj. na poziomie niższym niż trzykrotność produktu krajowego brutto per capita za jednostkę efektu zdrowotnego lub rok życia skorygowanego o jakość. Przedstawianie współczynników inkrementalnych kosztów efektywności lub kosztów-użyteczności nie dostarcza zatem decydentowi informacji ułatwiających podejmowanie decyzji refundacyjnych. W takich przypadkach należałoby rozważyć podejście egalitarystyczne, polegające na przykład na przedstawieniu uzasadnienia ceny preparatu.

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej może być jednak istotne z punktu widzenia producenta leku z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych nie czynią w tym względzie wyjątków dla technologii sierocych i nie zwalniają z konieczności przedstawienia w raportach HTA analiz ekonomicznych dla takich technologii. A zatem przygotowanie analizy ekonomicznej jest istotne, by spełnić wymogi formalne. Po drugie, analiza ekonomiczna może być bardzo istotnym narzędziem w procesie budowania strategii cenowej dla leku. Po trzecie, *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* nie odnosi się do leków sierocych i nie tworzy dla nich odrębnych przepisów. Zatem, zgodnie z niniejszą *Ustawą refundacyjną* (art. 25 pkt 14 lit. c), ubiegając się o objęcie refundacją nowej technologii medycznej, która nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, należy wykonać pełny raport HTA składający się między innymi z analizy ekonomicznej.

Biorąc pod uwagę powyższe, zaleca się przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej, stosując technikę analityczną kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności. Analiza ekonomiczna zostanie przygotowana w oparciu o wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zebrane w analizie klinicznej.

W analizie ekonomicznej wykonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem w ramach programu lekowego.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [49] analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw dla płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii temsyrolimusem wcześniej nieleczonych chorych, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy znajdują się w grupie o niekorzystnym rokowaniu.

Rolą tej analizy jest zmniejszenie niepewności decydenta dotyczącej wielkości przyszłych wydatków związanych z finansowaniem bądź niefinansowaniem tej terapii. Wykonanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest istotne w przypadku finansowania chorób rzadkich, ponieważ koszty tych terapii są z reguły wyższe niż koszty leczenia chorób powszechnie występujących. W związku z tym ważne jest oszacowanie całkowitego wpływu tych terapii na budżet płatnika.

Analiza wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej temsyrolimusu w leczeniu RCC na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”.

Scenariusz „istniejący” powinien obejmować zbiór interwencji obecnie stosowanych w leczeniu tego typu RCC [1], tzn. interferon alfa (w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b).

Scenariusz „nowy” powinien natomiast uwzględniać te interwencje, które będą dostępne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii [1]. W tym przypadku wśród technologii stosowanych w leczeniu RCC oprócz interferonu znajdzie się również temsyrolimus, finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

Zarówno dla scenariusza „nowego”, jak i „istniejącego” należy przedstawić warianty: minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny.

Wynikiem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie podanie konsekwencji finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika, wynikających z objęcia refundacją preparatu temsyrolimusu w leczeniu I rzutu RCC u chorych z niekorzystnym rokowaniem, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel[®] zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania wraz ze szczegółowymi wynikami wyszukiwania w głównych bazach informacji medycznej

Tabela 10.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Medline

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
#1	(renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz) [All Fields]	819 506
#2	(cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) [All Fields]	3 006 720
#3	#1 AND #2	132 876
#4	(RCC OR MRCC) [All Fields]	7 682
#5	#3 OR #4	133 614
#6	torisel OR temsirolimus OR "CCI 779" OR "CCI-779" OR CCI779 OR "nsc 683864" OR nsc683864 OR "nsc-683864" [All Fields]	807
#7	#5 AND #6	427

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2012

Tabela 11.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Embase

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
#1	renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypemephroid OR grawitz AND [embase]/lim	951 225
#2	cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma AND [embase]/lim	2 949 567
#3	#1 AND #2	196 938
#4	RCC OR MRCC AND [embase]/lim	10 461
#5	#3 OR #4	198 177
#6	torisel OR temsirolimus OR 'CCI 779' OR 'CCI-779' OR CCI779 OR 'nsc 683864' OR nsc683864 OR 'nsc-683864' AND [embase]/lim	4 089
#7	#5 AND #6	1 988

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2012

Tabela 12.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Cochrane Library

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
#1	renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz [All text]	34989
#2	cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma [All text]	80625
#3	#1 AND #2	3584
#4	RCC OR MRCC [All text]	260
#5	#3 OR #4	3612
#6	torisel OR temsirolimus OR "CCI 779" OR "CCI-779" OR CCI779 OR "nsc 683864" OR nsc683864 OR "nsc-683864" [All text]	53
#7	#5 AND #6	31

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2012

10.2. Skale sprawności chorych

Tabela 13.
Skala Karnofsky'ego

Stopień sprawności	Definicja
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego

Stopień sprawności	Definicja
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Źródło: opracowane na podstawie Karnofsky scale [23]

Tabela 14.
Skala sprawności wg ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do wykonywania samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

Źródło: opracowanie własne

10.3. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku nerki	14
Tabela 2. Stopnie zaawansowania nowotworu	15
Tabela 3. Czynniki etiologiczne raka nerkowokomórkowego.....	19
Tabela 4. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych dotyczące I rzutu leczenia raka nerkowokomórkowego.....	25
Tabela 5. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji rządowych dotyczących I rzutu leczenia raka nerkowokomórkowego	28
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do <i>Programu lekowego leczenia raka nerki</i>	32
Tabela 7. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku temsyrolimus.....	38
Tabela 8. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem domięśniowym i podskórnym interferonu alfa-2a.....	45
Tabela 9. Ceny refundowanych produktów leczniczych zawierających interferon alfa.....	51
Tabela 10. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Medline	57
Tabela 11. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Embase.....	57
Tabela 12. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Cochrane Library.....	58

Tabela 13. Skala Karnofsky'ego58

Tabela 14. Skala sprawności wg ECOG.....59

10.4. Spis rysunków

Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwór nerki z podziałem na płeć w latach 1999-201017

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa 2010
2. Alberta Health Services. *Clinical Practice Guideline GU-003. Renal Cell Carcinoma*. Ostatnia aktualizacja maj 2012
3. Beadling C, Johnson K. W., Smith A. K. *Isolation of interleukin 2-induced immediate-early genes*. <http://www.pnas.org/> 1993, 90(7): 2719-2723
4. Borówka A., Dobruch J., *Leczenie chirurgiczne raka nerki. Czop nowotworowy w lokalnych naczyniach żylnych jako istotny problem chirurgiczny*. Współczesna Onkologia, 2005, vol. 9; 3 (79-83)
5. Calvo E., Maroto P., Garcia del Muro X. i in. *Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma*. Cancer Metastasis Rev 2010, 29 (Suppl 1): S1–S10
6. Canadian Kidney Cancer Forum. *Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011*, Canadian Urological Association Journal 2012, 6 (1): 16-22
7. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor®. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji
8. Charakterystyka produktu leczniczego Alfaferone®. Alfa Wassermann
9. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin®. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka produktu leczniczego Intron® A. Shering-Plough, 2008
11. Charakterystyka produktu leczniczego Multiferon®. SwedishOrphan International AB
12. Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar®. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji

13. Charakterystyka produktu leczniczego Roferon A[®]. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji
14. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent[®]. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji
15. Charakterystyka produktu leczniczego Torisel[®]. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji
16. Charakterystyka produktu leczniczego Votrient[®] www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1202 (data dostępu 15.05.2012)
17. Chow W.H., DeVessa S.S., Warren J.L. i in. *Rising Incidence of renal cell cancer in the United States*. JAMA 1999, 281: 1628-31
18. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions wersja 5.1.0 (aktualizacja marzec 2011). <http://www.cochrane-handbook.org/> (data dostępu 15.05.2012 r.)
19. De Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H. i in. *EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer*. European Journal Of Cancer 2009, 45: 765-773
20. Escudier B., Eisen T., Porta C. i in., on behalf of ESMO Guidelines Working Group, *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2012, 23(Supplement 7): vii65-vii71
21. Ferlay, J., et al. *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Annals of Oncology 2007, 18(3): 581-92
22. Hotte S, Waldron T, Bjarnason G. *The use of inhibitors of angiogenesis in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: guideline recommendation*. Kwiecień 2009
23. Karnofsky scale, <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/3286.html>, data dostępu 15.05.2012 r.)
24. Krajowa Baza Danych Nowotworowych <http://85.128.14.124/krn/> data dostępu 11.12.2012 r.)

25. Krzakowski M. *Rak nerkowokomórkowy– ewolucja systemowego leczenia*. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, 3(suplement A): A11-A18
26. Krzakowski M. [red], Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom I: 342-350
27. Kwias Z., Antczak A., Cieślowski W. i in. *Nowotwory nerek*. Współczesna onkologia 2002, 6(9): 620-626
28. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. i in. *Guidelines on renal cell carcinoma*. European Association of Urology 2010
29. Łanda K. (red.). *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/ Warszawa 2009
30. Motzer R.J., Bacik J., Mazumdar M. *Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Katering Cancer Center Experience*. Clinical Cancer Research 2004, 10: 6302s-6303s
31. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., i in., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*, Journal of Clinical Oncology 2002, 20:289-296
32. Murai M., Oya M. *Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology*. Current Opinion in Urology 2004, 14: 229-33
33. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, v.2.2012.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf(data dostępu 15.05.2012r.)
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Sunitynib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma*. Marzec 2009.
www.nice.org.uk/TA169data dostępu 15.05.2012 r.)
35. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitynib (second-line) and temsyrolimus*

- (first-line) for treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.*
Sierpień 2009. www.nice.org.uk/TA178 (data dostępu: 15.05.2012)
36. National Institute of Health and Clinical Excellence, *Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma*, Luty 2011, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf> (data dostępu 15.05.2012)
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
38. Pharmindex – elektroniczna baza leków, <http://www.pharmindex.pl/> (data dostępu: 15.11.2012)
39. Rekomendacja nr 47/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego temsyrolimus (Torisel®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego
40. Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego
41. Rekomendacja nr 48/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego
42. Rekomendacja nr 50/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki

zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego

43. Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej)
44. Rekomendacja nr 95/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990764877 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”
45. Rekomendacja nr 96/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl. kod EAN 5909990764884 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”
46. Rekomendacja nr 97/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabl. kod EAN 590999076491 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”
47. Rekomendacja nr 98/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 400 mg, 60 tabl. kod EAN 5909990764907 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”

-
48. Rocznik statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2009
49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19627> (data dostępu 15.11.2012 r.)
50. Stec R., Wcisło G., Szczylik C. *Rola leczenia uzupełniającego w przebiegu raka nerki*. Współczesna Onkologia 2008, 12(7): 301-307
51. Streszczenie charakterystyki produktu leczniczego Torisel[®] dla ogółu społeczeństwa
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000799/WC500039913.pdf(data dostępu 15.05.2012 r.)
52. Sulik M., *Histopatologia raka nerek*. Urologia Polska 2001/54/3<http://www.urologiapolska.pl/artykul.php?2514> (data dostępu: 28.03.2012)
53. Szczylik C., Wcisło G. i in. *Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
54. Wysocki P., Krzemieniecki K., Drosik K. i in. *Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – aktualizacja*. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 4, 143-152